心理学报 2021, Vol. 53, No. 10, 1094−1104
Acta Psychologica Sinica

https://doi.org/10.3724/SP.J.1041.2021.01094

背外侧前额叶对主动遗忘负性社会反馈的作用：针对抑郁症的 TMS 研究*

陈玉明[1] 李思瑾[1] 郭田友[1,2] 谢 慧[1] 徐 锋[3] 张丹丹[1,4,5]

([1]深圳大学心理学院，深圳 518060) ([2]华中科技大学协和深圳医院，深圳 518052)
([3]深圳英智科技有限公司，深圳 518010) ([4]深港脑科学创新研究院，深圳 518055)
([5]深圳大学磁共振成像中心，深圳 518060)

摘 要 抑郁症患者的负性心境可能源于其抑制功能障碍。患者在主动遗忘负性材料时无法有效调用背外侧前额叶(the dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)等负责抑制控制的额叶脑网络。同时，患者对社会信息的加工比对非社会信息的加工存在更明显的认知神经障碍，很难主动遗忘对自己不利的社会反馈信息。为了提高抑郁症患者对负性社会反馈的主动遗忘能力，本研究采用经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation, TMS)，考察抑郁症患者在左侧(n = 32)或右侧 DLPFC (n = 30)被激活后其记忆控制能力的改变。结果表明，当患者的 DLPFC 被 TMS 激活时，他们对社会拒绝的回忆正确率与健康对照组(n = 31)无差异，且 TMS 激活右侧 DLPFC 还改善了患者对他人的社会态度。本研究是采用 TMS 提高抑郁症患者主动遗忘能力的首次尝试，研究结果不但支持了 DLPFC 与记忆控制功能的因果关系，还为临床治疗抑郁症、创伤后应激障碍、药物成瘾等患者的记忆控制缺陷提供了明确的神经靶点。

关键词 抑郁症，经颅磁刺激，背外侧前额叶，主动遗忘，社会反馈，负性记忆，定向遗忘
分类号 B845;R395

1 引言

抑郁症是以持久的心境低落和快感缺失为核心症状的常见精神类疾病(Malhi & Mann, 2018)。Beck 的抑郁症认知模型认为，患者对负性信息的偏向性获取，尤其是他们的负性记忆偏向，是导致病情持续和加重的主要原因(Beck, 2019; Disner et al., 2011)。除了这种以自下而上加工为主的对负性信息的选择性偏向，近年不少学者也开始关注抑郁症患者自上而下的认知控制障碍对记忆功能的影响，认为患者的负性记忆偏向可能更主要地源于其抑制功能的障碍(Costanzi et al., 2021; Stramaccia et al., 2021)。相比于健康人群，抑郁症患者无法或很难通过主观努力忘掉不愉快的事情，这导致他们持续地对负性情绪内容进行复述和反刍，进而难以从负性心境中解脱出来(Delaney et al., 2020)。从抑郁症自上而下的执行控制缺陷入手，研究患者的记忆控制缺陷及其神经机制，不仅能从理论上丰富 Beck 的抑郁症认知障碍模型，还能指导临床制定有针对性的治疗方案，恢复患者对负性信息的主动遗忘能力，帮助他们早日走出低落心境。

记忆抑制(memory suppression)又称为主动遗忘(motivated forgetting)，它可分别在记忆的编码和提取阶段发挥作用，以限制大脑对不必要信息的编码或检索(Anderson & Hanslmayr, 2014)。研究记忆的编码抑制常采用定向遗忘范式(directed forgetting paradigm) (Bjork, 1989)，被试在实验中被要求主动“记住”或“忘记”此前出现的实验材料，从而产生定

收稿日期: 2021-05-05
* 国家自然科学基金面上项目(31970980; 31871115)、广东省哲学社会科学规划(GD20CXL08)、深港脑科学创新研究院(2021SHIBS0003)、广东省科技厅国际科技合作领域项目(2019A050510048)支持。
通信作者: 张丹丹, E-mail: zhangdd05@gmail.com

向遗忘效应：在随后的记忆测试中，被试对那些被要求记住条目的记忆成绩显著优于那些被要求忘记条目的记忆成绩。研究发现，记忆抑制过程不仅伴随着海马活动的减弱，还明显激活了前额叶较广泛的区域特别是右侧的背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)。例如研究者发现，要求遗忘条件比要求记住条件在 DLPFC (Hanslmayr et al., 2012)和右侧额中回(Gamboa et al., 2018; Nowicka et al., 2011)引起了更强的激活；主动遗忘条目比被动遗忘条目引起了更强的右侧额上回激活(Wylie et al., 2008)；成功的主动遗忘伴随着额上回和海马的负向功能连接(Rizio & Dennis, 2013)。抑郁症的行为学研究发现，患者在定向遗忘实验中对要求被遗忘的项目(特别是负性项目)的再认正确率高于健康对照(Cottencin et al., 2008; Power et al., 2000)。脑成像研究发现，抑郁被试在主动遗忘负性材料时无法有效调用额上回和额下回等负责抑制控制的额叶脑网络(Xie et al., 2018; Yang et al., 2016)。已有研究表明提高健康人群 DLPFC 的兴奋性可提高其记忆控制成绩(Hanslmayr et al., 2012)，受此启发，本研究想回答的主要问题是：采用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)激活抑郁症患者的 DLPFC，能否提高他们对负性信息的主动遗忘成功率？

目前已有三项研究采用神经调控技术考察了定向遗忘的神经机制。早期的两项研究采用列表法(list method)定向遗忘任务，发现使用 TMS 激活左侧 DLPFC 能提高被试的记忆控制成功率(Hanslmayr et al., 2012)，而使用直流电刺激抑制右侧 DLPFC 则降低定向遗忘效应(Silas & Brandt, 2016)。我们课题组近期的研究表明，采用 TMS 抑制右侧 DLPFC 的激活水平可阻碍被试在在单字法(item method)定向遗忘任务中对词条的主动遗忘(Xie et al., 2020)。结合上文所述的脑成像证据，已有的基于健康人群的研究更多地表明右侧 DLPFC 比左侧 DLPFC 对记忆控制的贡献更大。而另一方面，目前临床 TMS 治疗指南建议采用高频 TMS 激活左侧 DLPFC 以缓解患者的抑郁症状(Lefaucheur et al., 2020; Somani & Kar, 2019)，这可能是因为一些抑郁症脑成像研究表明，抑郁症患者的左侧 DLPFC 损伤比右侧明显(Allen & Reznik, 2015; Henriques & Davidson, 1991)。根据上述两个方面的证据，我们目前尚不能确定抑郁症患者的 DLPFC 在记忆控制过程中的功能偏侧化：虽然健康人群的研究表明右侧 DLPFC 对记忆控制更重要，但患者在左侧 DLPFC 存在比右侧 DLPFC 更显著的、非特异性的功能缺陷。同时，除了上述三项基于健康被试的 TMS 研究外，目前尚未发现有研究采用 TMS 等神经调控技术在抑郁症患者中考察某特定脑区对记忆控制的作用。本研究尝试采用 TMS 分别激活两组抑郁症患者的左侧和右侧 DLPFC，并比较两组患者在定向遗忘中的表现，回答以下问题：针对抑郁症患者对负性信息的主动遗忘困难这一缺陷，可否采用激活 DLPFC 的方式进行治疗？激活左侧和右侧 DLPFC 的疗效有否差异，哪侧 DLPFC 的损伤主导了抑郁症患者的记忆控制障碍？

在实验材料方面，本研究选取社会反馈作为记忆控制的对象。这是因为社会反馈加工在社会互动中占有非常重要的地位，而抑郁症患者由于社会功能受损(Kupferberg et al., 2016)，无法准确、适应性地加工社会反馈信息(Rappaport & Barch, 2020; Reinhard et al., 2020)，使社会排斥、同伴拒绝等负性社会经历成为抑郁症发病的重要诱因(Lau & Waters, 2017; Nolan et al., 2003)。与健康对照相比，抑郁症患者缺乏对社会反馈的正性期待(Caouette & Guyer, 2016; He et al., 2020)，无法从他人的赞扬、接纳、善意中体验到愉悦(He et al., 2019; Zhang et al., 2020)，对负性社会反馈表现出高敏感性和持久的负性情绪反应(He et al., 2020; Hsu et al., 2015; Jankowski et al., 2018; Kumar et al., 2017)。同时不少研究还表明，患者对社会信息的加工比对非社会信息的加工存在更明显的认知神经障碍(He et al., 2019; Zhang et al., 2020)。在社会反馈的记忆控制加工方面，健康人群可以选择性地遗忘对自己不利的社会反馈，即“记忆忽视”现象(mnemic neglect) (Sedikides et al., 2016)，但抑郁人群不能或很难表现出对负性社会反馈的记忆忽视(Saunders, 2011)。这种对社会反馈的记忆控制缺陷使那些在日常人际交往中不愉快的记忆日积月累，严重影响患者的生活，从而使“人际负性记忆”成为患者在寻求医疗救治时最常见的主诉(Kennedy & Adolphs, 2012; Rappaport & Barch, 2020)。因此我们认为，考察 TMS 激活 DLPFC 对主动遗忘负性社会反馈的影响，能更有针对性地缓解抑郁症状、帮助患者恢复社会功能。

本研究的问题是：采用 TMS 激活抑郁症患者的左侧或右侧 DLPFC 能否提高其对负性社会反馈的主动遗忘能力？实验中我们给被试呈现正性和

负性的社会反馈信息，并要求他们按照指示记住或主动忘记这些社会反馈。基于已有发现，我们假设：相比于健康对照组，抑郁症患者在基线任务阶段表现出对负性社会反馈的主动遗忘能力不足；当被试的 DLPFC 被 TMS 暂时性的激活之后，患者的记忆控制功能有所改善，可以主动忘记更多的负性社会反馈，同时他们对负性社会反馈给予者的社会态度也有所改观。本研究是采用 TMS 提高抑郁症患者记忆控制能力的首次尝试，研究结果不但能深化我们对主动遗忘过程中抑制控制脑机制的理解，更可为 TMS 治疗抑郁症提供认知和脑神经层面的证据。

2 方法

2.1 被试

本研究的患者来自华中科技大学协和深圳医院的临床心理科，我们共招募了在 2020.5~2021.6 期间经门诊确诊为抑郁症的志愿者 95 名。所有患者均符合美国精神疾病诊断与统计手册第 5 版(Diagnostic and Statistical Manual, Fifth Edition, DSM-V) (APA, 1994)抑郁症的诊断标准，并符合贝克抑郁量表第 2 版(Beck Depression Inventory Second Edition, BDI-II) (Beck et al., 1996)的抑郁诊断标准(BDI-II ⩾ 14)。排除标准：(1)合并其他轴 I 或轴 II 精神障碍者；(2)神经系统疾病患者；(3)脑外伤病史者。实验前所有患者已停药两周以上或未服用过抗抑郁药物。所有患者未接受过 TMS 治疗。

本研究的健康对照被试 32 名，是通过招贴广告的形式从患者所属医院及周边社区招募。对照被试的年龄、性别、受教育程度与患者组匹配(表 1)。招募时筛查 BDI-II，使得分低于 13。排除标准：(1)精神病史者；(2)神经系统病史者；(3)脑外伤病史者。

实验开始当天被试填写 BDI-II 和拒绝敏感性问卷(the Rejection Sensitivity Questionnaire, RSQ) (Downey & Feldman, 1996)。所有被试均为右利手，视力或矫正视力正常。将患者分为左侧 DLPFC 治疗组、右侧 DLPFC 治疗组、TMS 控制组。所有被试均完成了实验任务，未发现 TMS 不耐受者。有 4 名被试由于技术原因实验数据不全，最终 4 组被试的人数分别为：健康对照组 31 人(TMS 激活右侧 DLPFC)，左侧 DLPFC 激活的患者组 32 人，右侧 DLPFC 激活的患者组 30 人，TMS 控制患者组 30 人(TMS 激活大脑顶区 vertex 部位)。经统计，4 组被试的年龄($F < 1$)、性别($\chi^2 < 1$)、受教育程度($F(3, 119) = 1.59$, $p = 0.195$)无显著差异，3 组患者组的抑郁水平($F < 1$)、拒绝敏感性($F < 1$)无显著差异，但高于健康对照组(抑郁水平：$t(121) = 20.54$, $p < 0.001$；拒绝敏感性：$t(121) = 2.39$, $p = 0.018$)。本实验方案经某医院伦理委员会批准，实验前被试签署了知情同意书。实验后每名被试获取 80 元的报酬。

表 1 本研究 4 组被试的人口学特征($M \pm SD$)

变量	左 DLPFC 患者组 (n = 32)	右 DLPFC 患者组 (n = 30)	TMS 控制患者组 (n = 30)	健康对照组 (n = 31)
年龄	29.21 ± 2.54	29.27 ± 2.92	28.88 ± 3.14	28.42 ± 2.48
性别(女/男)	18/14	17/13	17/13	17/14
受教育年	15.50 ± 3.28	14.37 ± 2.29	14.23 ± 3.04	13.83 ± 3.72
拒绝敏感性	9.07 ± 3.24	9.01 ± 3.12	8.64 ± 3.72	7.33 ± 2.50
抑郁症状	23.52 ± 6.87	22.43 ± 4.72	23.04 ± 5.13	1.88 ± 1.82

2.2 实验设计及实验材料

本实验包含三个自变量。两个被试内自变量为“TMS 刺激” (基线条件/TMS 条件)、“定向遗忘指令” (记/忘)。被试间变量为“组别” (左 DLPFC 患者组/右 DLPFC 患者组/TMS 控制患者组/健康对照组)。

实验材料为 100 张白底证件照，男女各半，征集自本课题组，均为课题组成员的亲友照片，所有照片仅用于本次实验任务。照片内人物的年龄与被试年龄相仿(20~40 岁)。20 张照片用于本次实验的“准备阶段”，80 张照片用于正式的实验任务。80 张照片分配至 2 × 2 的 4 个被试内条件中，每个条件 20 张照片，在条件间平衡照片中人物的性别和吸引度。

2.3 实验过程

实验分为准备阶段、基线任务阶段、TMS 任务阶段，如图 1A 所示。

准备阶段 1：实验前 3~5 天邀请被试，要求被试提供个人的数码证件照一张。告知被试这次实验包含“第一印象”评价的任务，他们的照片也将提前被陌生人进行第一印象评价。

准备阶段 2：实验当天要求被试对 20 张陌生人的证件照进行第一印象评价。对患者的指导语：“请你想象一下，假如你要参加一项团体治疗，每组 10 人，5 男 5 女。请从这 20 张照片里选出 9 人作为你的队友，在这 9 人的照片下选 “√” ，在其他 11 人的照片下选“×”。这 20 个人会在他们参加实验的时候看见你对他们的选择结果，因此请你在观看完所

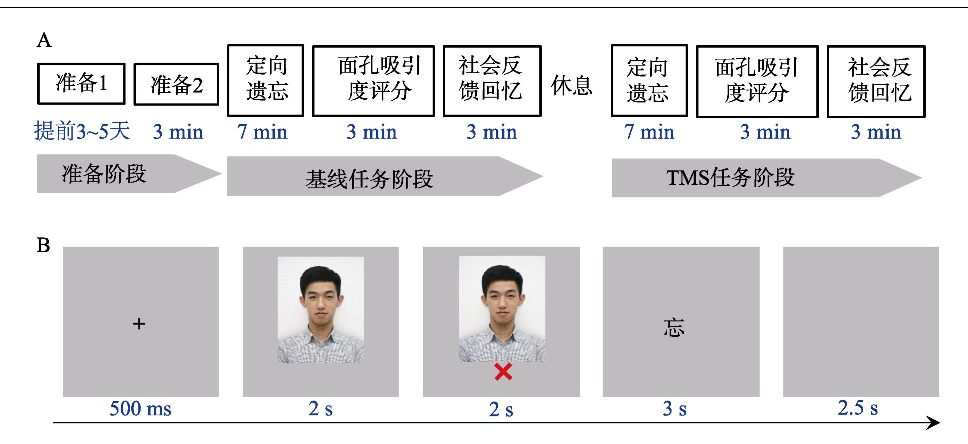


图 1　实验流程。A, 实验任务流程图。每名被试接受 10 min 的 TMS 刺激: 从 TMS 任务阶段开始前的 3 min 持续至 TMS 任务阶段的定向遗忘任务结束。B, 定向遗忘任务的单个试次呈现内容。为避免侵犯肖像权版权, 此处图片中的人物已替换为课题组成员。

有 20 张照片之后, 慎重做出选择。”对健康被试的指导语:“请你想象一下, 假如你要参加一项团队形式的野外生存挑战, 每组 10 人, 5 男 5 女。请从这 20 张照片里选出 9 人作为你的队友, 在这 9 人的照片下选 “√”, 在其他 11 人的照片下选“×”。这 20 个人会在他们参加实验的时候看见你对他们的选择结果, 因此请你在观看完所有 20 张照片之后, 慎重做出选择。”

基线任务阶段包含三项: 定向遗忘、面孔吸引度评分、社会反馈回忆。

定向遗忘任务: 采用单字法定向遗忘任务,“拒绝−忘”、“拒绝−记”、“接受−忘”、“接受−记”各 10 个试次。40 个试次以随机顺序呈现。每个试次的刺激呈现顺序如图 1B 所示, 照片呈现 2 s, 接着在照片下方出现照片中人物对被试的社会反馈(接受或拒绝), 呈现 2 s。之后出现定向遗忘的指令“记”或“忘”, 呈现时间为 3 s, 此期间被试需要努力记住或忘记刚呈现过的照片和社会反馈。任务开始前告诉被试:“这里将呈现一系列他人对你评价的结果, 照片下面的 “√” 表示照片中的人愿意与你组队,“×”则表示不愿意。他人对你的评价出现之后紧接着是对你的指令, “记”表示需要你努力记住此人及其对你的评价, “忘”表示需要你努力忘记此人及其对你的评价。请务必按照每张照片下的“记”或“忘”的要求完成任务, 在整个实验结束后我们会有专门的测试考察你对任务要求的完成度。”

面孔吸引度评分任务: 即内隐记忆测试。定向遗忘任务结束后被试休息 5 min, 接着进行面孔吸引度评分。以随机的顺序依次呈现定向遗忘任务中的 40 张照片, 要求被试对照片中的人进行面孔吸引度 9 点评分, 1 表示吸引度最低, 9 表示吸引度最高。被试用鼠标在屏幕上点击 1 到 9 的数字作答。每张照片限时 4 s 作答, 作答后出现下一张照片。

社会反馈回忆任务: 即外显记忆测试。以随机的顺序依次呈现定向遗忘任务中的 40 张照片, 要求被试尽力正确回忆照片中人物对自己的评价, 用鼠标在屏幕上选择 “√” 或“×”。每张照片限时 4 s 作答, 作答后出现下一张照片。

基线任务结束后, 被试休息 10 min, 其间被试需要进行 TMS 的静息运动阈值测量, 其余时间闭目养神。休息之后进入 TMS 任务阶段, 后者同样包含三项任务, 具体的任务和指导语与基线阶段相同, 只是采用另外的 40 张照片作为实验材料。

2.4　TMS 参数设置

实验采用经典的“8 字形”线圈, TMS 设备为深圳英智科技有限公司生产的 M-100 Ultimate TMS 系统。两个患者实验组 TMS 的目标分别为左侧和右侧的 DLPFC, 患者 TMS 控制组的目标为顶区(vertex) (Zhao et al., 2021), 健康对照组 TMS 的目标为右侧 DLPFC。线圈的定位依据国际脑电 10/20 系统, 左右 DLPFC 位于 F3 和 F4 点, 顶区位于 Cz 点。4 组被试在 TMS 作用下的脑区电流分布见图 2。

TMS 任务阶段之前, 在 C3 点测试每名被试的静息运动阈值, 本研究定义该值为在 10 次刺激中至少 5 次可以使放松的右手拇指发生抽动所需要的最小刺激强度。实验中采用 10 Hz 的 90%静息运动阈值, 重复性脉冲方案(repetitive TMS)。TMS 共施加 10 min, 包含 30 个磁场串, 每个串持续 4 s, 串间间歇时间为 16 s, 每名被试共接受 1200 个脉冲刺激。TMS 从 TMS 任务阶段的定向遗忘任务开始前的 3 min 开始施加, 持续至定向遗忘任务结束(如图 1A 所示)。

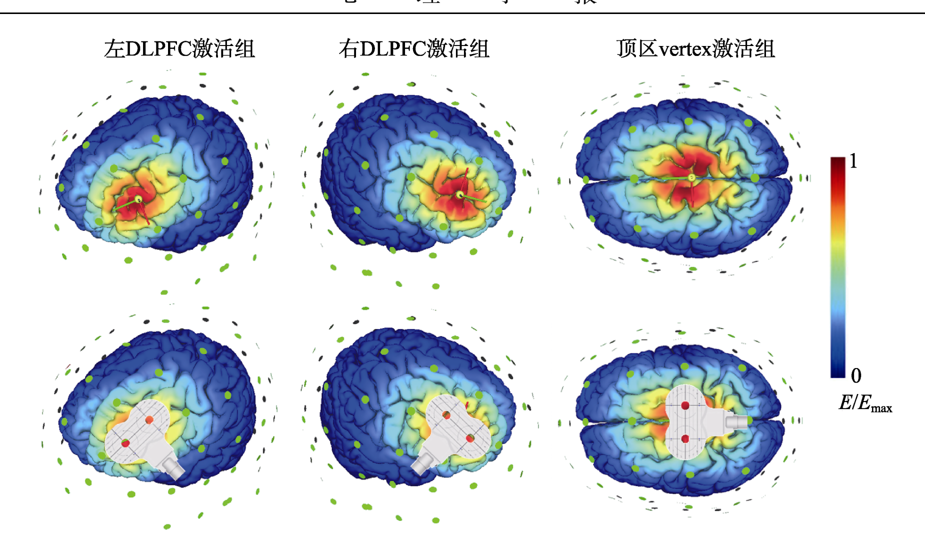


图 2 TMS 电流分布模拟图。实验被试共四组：两个患者实验组分别激活左侧和右侧 DLPFC，患者 TMS 控制组激活顶区 vertex。健康对照组激活右侧 DLPFC。图中的颜色代表归一化的电流场强度，蓝色表示 0，红色表示个体最大值。本图采用软件 SimNIBS 生成(www.simnibs.org)。

2.5 统计方法

统计分析采用 SPSS Statistics 20.0 (IBM, Somers, USA)进行。除非另有说明，描述性统计量表示为“均值±标准差”。

本研究关注患者对负性信息的记忆控制等加工过程，因此数据分析仅针对负性社会反馈材料。据此，我们在面孔吸引度评分任务和社会反馈回忆任务中，对定向遗忘任务中与“×”配对出现的 40 张照片(即这 40 个人都拒绝和被试同一组)的被试反应结果进行统计分析。面孔吸引度评分任务的因变量为“面孔吸引度评分”，社会反馈回忆任务的因变量为“回忆正确率”，即被试报告负性社会反馈的次数占负性社会反馈真实次数的百分比。采用多因素重复测量方差分析，被试内因素为“TMS 刺激”、“定向遗忘指令”，被试间因素为“组别”。需要指出的是，虽然在面孔吸引度评分任务和社会反馈回忆任务中并没有“定向遗忘指令”出现，但实验中每张照片在定向遗忘任务中均对应了“记”或“忘”的定向遗忘指令，后续任务的数据分析沿用此指令标签对实验材料和数据进行分类和统计。本研究的显著性水平设定为 $p < 0.05$。

3 结果

3.1 负性社会反馈的回忆正确率

组别的主效应显著，$F(3, 119) = 9.84$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.199$：健康对照组对负性社会反馈的回忆正确率(0.70 ± 0.19)显著低于左 DLPFC 患者组(0.78 ± 0.16, $p = 0.002$)、右 DLPFC 患者组(0.78 ± 0.16, $p = 0.005$)、患者 TMS 控制组(0.81 ± 0.14, $p < 0.001$)；三个患者组的回忆正确率两两间无差异($ps \geq 0.607$)。定向遗忘指令的主效应显著，$F(1, 119) = 45.42$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.276$：被试对需要记住的负性社会反馈的回忆正确率(0.83 ± 0.14)显著高于需要忘记条件的回忆正确率(0.71 ± 0.17)。TMS 刺激的主效应显著，$F(1, 119) = 16.39$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.121$：TMS 条件下被试对负性社会反馈的回忆正确率(0.75 ± 0.171)低于基线条件(0.79 ± 0.165)。

TMS 刺激×定向遗忘指令的二重交互显著，$F(1, 119) = 10.65$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.082$：TMS 条件比基线条件的定向遗忘效应更强，$F(1, 119) = 59.46$ vs. 13.76, $ps < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.333$ vs. 0.104。此外，TMS 刺激×组别的二重交互显著，$F(3, 119) = 5.71$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.126$。定向遗忘指令×组别的二重交互显著，$F(3, 119) = 5.35$, $p = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.119$。

更重要的是，三重交互显著，$F(3, 119) = 3.32$, $p = 0.022$, $\eta_p^2 = 0.077$。为分解此三重交互，分别在定向遗忘的“记”和“忘”两种指令条件下考察 TMS 刺激×组别的二重交互。在主动记住社会拒绝条件下，TMS 刺激×组别的二重交互不显著，$F < 1$。与之不同，在主动忘记社会拒绝条件下，TMS 刺激×组别的二重交互显著，$F(3, 120) = 7.18$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.152$。基于组间比较的简单效应分析表明(图 3A)，基线条件被试对需要忘记的负性社会反馈的回忆正确率存在显著的组间差异($F(3, 120) = 15.58$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.280$)：健康对照组的回忆正确率(0.60 ± 0.18, $ps < 0.001$)显著低于左 DLPFC 患者组(0.80 ± 0.14)、右 DLPFC 患者组(0.80 ± 0.14)以及患者 TMS 控制组(0.80 ± 0.12)，后三组无组间差异($ps \geq 0.997$)。

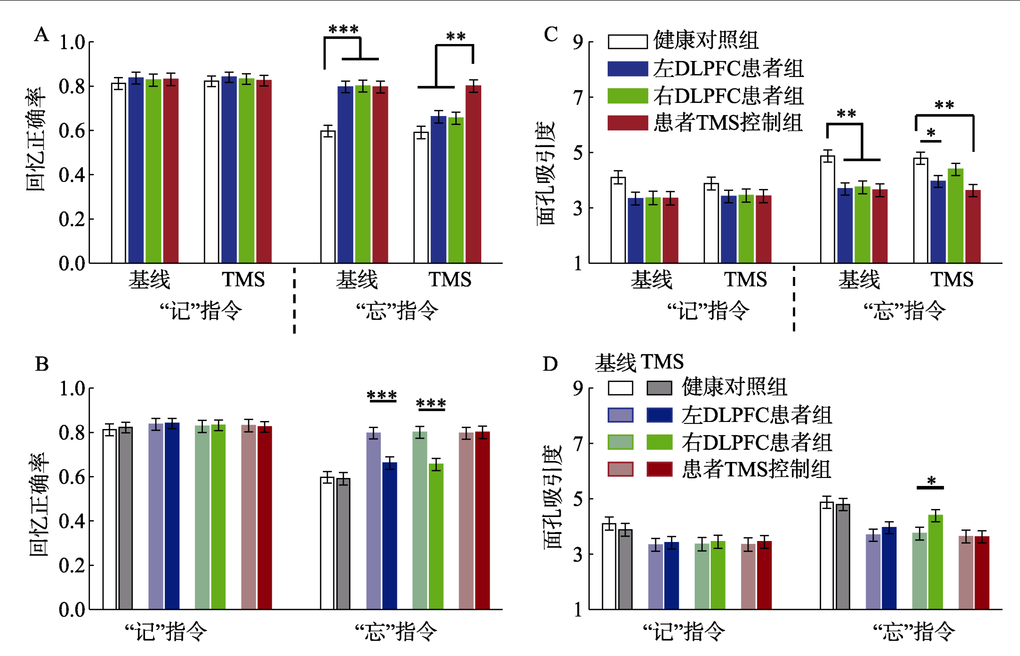


图 3　实验结果。AB，负性社会反馈的回忆正确率。CD，面孔吸引度评分(1-吸引度最低，9-吸引度最高)。AC 为"基于组间"的比较，BD 为"基于组内 TMS 效应"的比较。图中的误差条表示均值的标准误。*$p < 0.05$, **$p < 0.01$, ***$p < 0.001$。本图中，4 组被试的数据用不同颜色显示(参见电子版彩图)：健康对照组为白色和灰色，左 DLPFC 患者组为浅蓝色和深蓝色，右 DLPFC 患者组为浅绿色和深绿色，患者 TMS 控制组为浅红色和深红色。

而 TMS 条件下，组间差异出现了改变($F(3, 120) = 10.19$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.203$)：患者 TMS 控制组(0.80 ± 0.14)对需要忘记的负性社会反馈的回忆正确率显著高于健康对照组(0.59 ± 0.16, $p < 0.001$)、左 DLPFC 患者组(0.66 ± 0.14, $p = 0.007$)和右 DLPFC 患者组(0.66 ± 0.18, $p = 0.005$)，后三组无组间差异($ps \geq 0.454$)。基于组内比较的简单效应分析表明(图 3B)，左 DLPFC 患者组($F(1, 31) = 20.69$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.148$)和右 DLPFC 患者组($F(1, 29) = 22.38$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.158$)在 TMS 条件下对需要忘记的负性社会反馈的回忆正确率明显低于基线条件，而此 TMS 刺激效应(TMS 条件低于基线条件)在健康对照组以及患者 TMS 控制组中不显著($Fs < 1$)。

3.2　面孔吸引度评分

组别的主效应显著，$F(3, 119) = 4.44$, $p = 0.005$, $\eta^2_p = 0.101$：健康对照组给出的面孔吸引度评分(4.41 ± 1.26)显著高于左 DLPFC 患者组(3.60 ± 1.32, $p = 0.020$)、患者 TMS 控制组(3.51 ± 1.29, $p = 0.009$)，且有高于右 DLPFC 患者组的趋势(3.74 ± 1.29, $p = 0.095$)；三个患者组的吸引度评分无差异($ps = 1.000$)。定向遗忘指令的主效应显著，$F(1, 119) = 100.40$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.458$："记"条件下的面孔吸引度评分(3.54 ± 1.31)显著低于"忘"条件下的面孔吸引度评分(4.09 ± 1.30)。

TMS 刺激×定向遗忘指令的二重交互显著，$F(1, 119) = 9.73$, $p = 0.002$, $\eta^2_p = 0.076$：TMS 条件比基线条件的定向遗忘效应更强，$F(1, 119) = 104.38$ vs. 50.40, $ps < 0.001$, $\eta^2_p = 0.467$ vs. 0.298。定向遗忘指令×组别的二重交互显著，$F(3, 119) = 5.50$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.122$。

更重要的是，三重交互显著，$F(3, 119) = 4.29$, $p = 0.007$, $\eta^2_p = 0.098$。为分解此三重交互，分别在定向遗忘的"记"和"忘"两种指令条件下考察 TMS 刺激×组别的二重交互。在主动记住社会拒绝条件下，TMS 刺激×组别的二重交互不显著，$F < 1$。与之不同，在主动忘记社会拒绝条件下，TMS 刺激×组别的二重交互显著，$F(3, 119) = 2.72$, $p = 0.048$, $\eta^2_p = 0.064$。基于组间比较的简单效应分析表明(图 3C)，基线条件($F(3, 119) = 6.99$, $p < 0.001$, $\eta^2_p = 0.150$)和 TMS 条件($F(3, 119) = 5.50$, $p = 0.001$, $\eta^2_p = 0.122$)的组间差异表现不同。具体的，在基线条件，健康对照组给出的面孔吸引度评分(4.87 ± 1.00)显著高于左 DLPFC 患者组(3.69 ± 1.28, $p = 0.002$)、右 DLPFC 患者组(3.74 ± 1.31, $p = 0.003$)、患者 TMS 控制组(3.64 ± 1.38, $p = 0.001$)，而后三组无组间差异($ps \geq 0.991$)；在 TMS 条件，组间差异仅存在于健康对照组(4.79 ± 1.14)和左 DLPFC 患者组(3.95 ± 1.38, $p = 0.039$)之间，以及健康对照组和患者 TMS 控制组之间(3.62 ± 1.18, $p = 0.001$)，而右 DLPFC 患者组给出的吸引度评分(4.39 ± 1.08, $p = 0.941$)与健康对照组

无显著差异。基于组内比较的简单效应分析表明(图 3D), 右 DLPFC 患者组($F(1, 29) = 10.31$, $p = 0.002$, $\eta_p^2 = 0.080$)在 TMS 条件给出的面孔吸引度评分明显高于基线条件, 而此 TMS 刺激效应(TMS 条件高于基线条件)在健康对照组($F < 1$)、患者 TMS 控制组、左 DLPFC 患者组中($F(1, 31) = 1.88$, $p = 0.173$, $\eta_p^2 = 0.016$)均不显著。

4 讨论

无法遗忘负性记忆可能是导致抑郁症患者心境低落的主要原因, 而患者记忆控制功能的保留程度是其康复的重要预测指标(Gotlib & Joormann, 2010; Anderson & Hanslmayr, 2014)。本研究采用 TMS 技术考察了抑郁症患者在定向遗忘任务中其 DLPFC 脑区与主动遗忘负性社会反馈之间的因果关系。结果发现, 当患者的左侧或右侧 DLPFC 被 TMS 激活时, 他们对负性社会反馈的记忆控制能力显著提高, 同时, 激活右侧 DLPFC 可以改善患者对负性社会反馈提出者的社会评价。

通过外显的记忆测试我们发现, 患者在基线任务阶段很难主动遗忘负性社会反馈, 对社会拒绝的回忆正确率显著高于健康对照组, 这符合本研究的第一个假设, 且与“负性记忆是抑郁症等情感障碍的主要诱因”这一临床观察相符(Engen et al., 2017)。当采用 10 min 时长的高频 TMS 激活了左侧或右侧 DLPFC 之后, 患者对负性社会反馈的记忆控制能力明显提高, 表现为患者组与对照组对社会拒绝的回忆正确率无差异。同时我们还发现, 患者在成功遗忘负性社会反馈后, 他们对反馈给予者的面孔吸引度评分也提高了, 这与课题组之前在健康人群定向遗忘实验中的发现一致(Xie et al., 2021)。以上结果证明了本研究的第二个假设。主动遗忘负性社会事件可以改善对他人的社会态度, 这可能是由于 DLPFC 启动的主动遗忘不但可以通过下调海马的神经活动消减负性记忆, 还可以通过下调杏仁核等情绪加工脑区的神经活动而减轻情绪反应(Engen & Anderson, 2018; Gagnepain et al., 2017; Vivas et al., 2016)。另外也有研究者提出, 人们往往根据海马对已有经历的记忆痕迹去直接调节当前的社交活动(Feldmanhall et al., 2021; Schaper et al., 2019)。需要注意的是, 本研究发现的由于主动遗忘引起的社会态度改变, 仅当患者右侧 DLPFC 被激活时有显著效应, 即右侧 DLPFC 可能在抑郁症主动遗忘过程中起到了比左侧 DLPFC 更核心的作用。

此外我们的结果还验证了课题组已有的发现(Xie et al., 2021), 即健康人群可以较容易地忘记负性社会反馈(虽然他们不易忘记正性的社会反馈, 因为人们对这种利己的信息进行了更精细的记忆编码)。本实验中, 健康对照组在没有接受 TMS 刺激时对社会拒绝的回忆正确率已低至 0.597, 接近 50%的随机水平。因此我们通过之前的(Xie et al., 2021)和本文报告的两项实验, 证明了人们对重要的社交信息——社会反馈存在“记忆忽视”现象(Sedikides et al., 2016)。

与主动遗忘条件不同, 我们的研究还表明, DLPFC 的 TMS 效应并未对“记忆”条件产生影响, 这与已有的对情绪词汇的定向遗忘研究发现一致(Xie et al., 2020)。这些结果表明, DLPFC 不直接参与我们对想要记住信息的选择性复述(selective rehearsal), DLPFC 在定向遗忘任务中仅特异性地支持我们对不想要的社会或非社会信息的主动遗忘。因此本研究通过对 DLPFC 的考察, 进一步支持了定向遗忘的抑制控制理论, 而不支持注意控制理论, 因为后者认为定向遗忘是通过对需要忘记项目的主动注意撤离以及对需要记住项目的注意分配实现的(Delaney et al., 2020), 但本研究发现 DLPFC 只影响了需要忘记项目的回忆正确率和社会态度。

本研究的主要贡献在于, 首先, 我们发现了抑郁症患者对社会性信息的定向遗忘缺陷, 同时发现 DLPFC 的欠激活是此记忆控制缺陷的原因之一, 这一结果丰富了 Beck 的抑郁症认知障碍模型(Beck, 2019; Disner et al., 2011)。Beck 模型在记忆认知环节主要强调患者的负性记忆偏向, 指出患者在加工负性刺激时其杏仁核过多且持久激活, 进而促使情景记忆的核心脑区——海马以及尾状核、壳核等内隐记忆和技巧学习相关脑区的过激活, 从而易化了患者对负性信息的提取(Disner et al., 2011)。本研究从记忆控制的角度出发, 发现 DLPFC 损伤引起的患者对负性信息的主动遗忘缺陷也是抑郁症负性记忆偏向的原因之一, 对 Beck 的抑郁症认知障碍模型进行了有益补充。其次, 我们首次尝试通过激活 DLPFC 以提高抑郁症患者对负性信息的记忆控制能力。目前针对抑郁症的定向遗忘障碍仅进行了两项认知神经层面的研究。研究者发现, 抑郁被试在主动遗忘负性材料时无法有效调用 DLPFC 等负责抑制控制的额叶脑区(Yang et al., 2016), 同时在主动遗忘负性材料时, 他们表征抑制控制的额区 N2 脑电成分的幅度大于健康对照, 这或许反映了

抑郁被试的大脑对他们主动遗忘缺陷的代偿机制(Xie et al., 2018; Yang et al., 2016)。在这两项研究的基础上，本实验采用神经操纵性技术 TMS 易化 DLPFC 脑区，在抑郁症患者中证明了 DLPFC 与记忆控制的因果关系，从而为临床治疗抑郁症等患者的主动遗忘障碍提供了明确的神经靶点。除了抑郁症，难以主动遗忘不需要的负性事件还是创伤后应激障碍(Brewin et al., 2010)、焦虑障碍包括强迫症(Konishi et al., 2011)、精神分裂症(Okruszek et al., 2019)等精神障碍患者共同面临的问题(Costanzi et al., 2021)。同时，难以忘记毒品、高热量食物带来的欣快感和奖赏性记忆可能是药物成瘾和贪食症患者病程持续甚至加重的重要原因(Yang et al., 2018)。我们的研究结果提示，右侧 DLPFC 可能是治疗记忆控制障碍的最直接靶点，采用 TMS 激活该脑区有望恢复各类患者的抑制控制功能，显著提高他们对需要忘记事件的主动遗忘能力，从而帮助他们缓解病症、早日康复。

后续研究可以从以下两个方面进一步深化我们对该领域的认识。第一，增加脑观测技术指标。本研究发现激活 DLPFC 可提高患者对负性社会信息的主动遗忘能力，但无法考察 DLPFC 是如何通过调节其他脑区(例如抑制海马对负性记忆的表征)实现记忆控制的。后续研究建议在采用 TMS 的同时增加脑观测技术，例如事件相关电位或功能磁共振成像，从而全面揭示 DLPFC 在记忆控制中的作用。第二，探索适用于临床治疗的 TMS 方案。虽然本研究表明了 TMS 用于改善抑郁症患者主动遗忘负性社会反馈的可行性，但单次、短时间的 TMS 治疗对神经可塑性的改变效应仅能保持 30 min 左右(Valero-Cabré et al., 2017)。未来研究还需要继续探讨并考察多次甚至多疗程的 TMS 方案，尽量提高并长期保持治疗效果。同时，在采用 TMS 激活 DLPFC 的同时配合以记忆控制或/和抑制控制的认知训练，力争高效、持久地提高患者的记忆控制能力。

5　结论

为了提高抑郁症患者对负性社会反馈的记忆控制能力，本研究采用 TMS 技术激活 DLPFC 脑区以帮助他们在定向遗忘实验中完成主动遗忘任务。结果显示，当患者的左侧或右侧 DLPFC 被 TMS 激活时，他们对社会拒绝的回忆正确率与健康对照组无差异，这说明激活 DLPFC 可以有效提高患者对负性社会反馈的主动遗忘能力。此外，TMS 激活右侧 DLPFC 还改善了患者对他人的社会态度，从而有利于患者重建社会连接、恢复社会功能，这也从社会生活和社交的角度证明了主动遗忘的适应性功能(Engen & Anderson, 2018)。本研究的发现不但支持了 DLPFC 脑区与记忆控制功能的因果关系，还为临床治疗抑郁症、创伤后应激障碍、焦虑症、精神分裂症、药物成瘾障碍等患者的抑制控制缺陷提供了明确的神经靶点。

参考文献

Allen, J. J. B., & Reznik, S. J. (2015). Frontal EEG asymmetry as a promising marker of depression vulnerability: Summary and methodological considerations. *Current Opinion in Psychology, 4*, 93–97.

Anderson, M. C., & Hanslmayr, S. (2014). Neural mechanisms of motivated forgetting. *Trends in Cognitive Sciences, 18*(6), 279–292.

APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Beck, A. T. (2019). A 60-year evolution of cognitive theory and therapy. *Perspectives on Psychological Science, 14*(1), 16–20.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Beck Depression Inventory-Second Edition Manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Bjork, R. A. (1989). Retrieval inhibition as an adaptive mechanism in human memory. In H. L. Roediger, & F. I. M. Craik (Eds.), *Varieties of memory & consciousness: Essays in honour of Endel Tulving* (pp. 309−330). Erlbaum: New Jersey.

Brewin, C. R., Gregory, J. D., Lipton, M., & Burgess, N. (2010). Intrusive images in psychological disorders: characteristics, neural mechanisms, and treatment implications. *Psychological Review, 117*(1), 210–232.

Caouette, J. D., & Guyer, A. E. (2016). Cognitive distortions mediate depression and affective response to social acceptance and rejection. *Journal of Affective Disorders, 190*, 792–799.

Costanzi, M., Cianfanelli, B., Santirocchi, A., Lasaponara, S., Spataro, P., Rossi-Arnaud, C., & Cestari, V. (2021). Forgetting unwanted memories: Active forgetting and implications for the development of psychological disorders. *Journal of Personalized Medicine, 11*(4), 241.

Cottencin, O., Gruat, G., Thomas, P., Devos, P., Goudemand, M., & Consoli, S. M. (2008). Directed forgetting in depression. *Journal of the International Neuropsychological Society, 14*(5), 895–899.

Delaney, P. F., Barden, E. P., Smith, W. G., & Wisco, B. E. (2020). What can directed forgetting tell us about clinical populations? *Clinical Psychology Review, 82*, 101926.

Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience, 12*(8), 467–477.

Downey, G., & Feldman, S. I. (1996). Implications of rejection sensitivity for intimate relationships. *Journal of Personality and Social Psychology, 70*(6), 1327–1343.

Engen, H. G., & Anderson, M. C. (2018). Memory control: A fundamental mechanism of emotion regulation. *Trends in Cognitive Sciences, 22*(11), 982–995.

Engen, H. G., Kanske, P., & Singer, T. (2017). The neural component-process architecture of endogenously generated emotion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 12*(2), 197–211.

FeldmanHall, O., Montez, D. F., Phelps, E. A., Davachi, L., & Murty, V. P. (2021). Hippocampus guides adaptive learning during dynamic social interactions. *The Journal of Neuroscience, 41*(6), 1340–1348.

Gagnepain, P., Hulbert, J., & Anderson, M. C. (2017). Parallel regulation of memory and emotion supports the suppression of intrusive memories. *The Journal of Neuroscience, 37*(27), 6423–6441.

Gamboa, O. L., Sung Lai Yuen, K., von Wegner, F., Behrens, M., & Steinmetz, H. (2018). The challenge of forgetting: Neurobiological mechanisms of auditory directed forgetting. *Human Brain Mapping, 39*(1), 249–263.

Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression: Current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology, 6*, 285–312.

Hanslmayr, S., Volberg, G., Wimber, M., Oehler, N., Staudigl, T., Hartmann, T., … Bäuml, K. H. T. (2012). Prefrontally driven downregulation of neural synchrony mediates goal-directed forgetting. *Journal of Neuroscience, 32*(42), 14742−14751.

He, Z. H., Ao, X., Muhlert, N., Elliott, R., & Zhang, D. (2020). Neural substrates of expectancy violation associated with social feedback in individuals with subthreshold depression. *Psychological Medicine*, 1–9.

He, Z. H., Zhang, D. D., Muhlert, N., & Elliott, R. (2019). Neural substrates for anticipation and consumption of social and monetary incentives in depression. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 14*(8), 815–826.

Henriques, J. B., & Davidson, R. J. (1991). Left frontal hypoactivation in depression. *Journal of Abnormal Psychology, 100*(4), 535–545.

Hsu, D. T., Sanford, B. J., Meyers, K. K., Love, T. M., Hazlett, K. E., Walker, S. J., … Zubieta, J. K. (2015). It still hurts: Altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. *Molecular Psychiatry, 20*(2), 193–200.

Jankowski, K. F., Batres, J., Scott, H., Smyda, G., Pfeifer, J. H., & Quevedo, K. (2018). Feeling left out: Depressed adolescents may atypically recruit emotional salience and regulation networks during social exclusion. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 13*(8), 863–876.

Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in Cognitive Sciences, 16*(11), 559–572.

Konishi, M., Shishikura, K., Nakaaki, S., Komatsu, S.-I., & Mimura, M. (2011). Remembering and forgetting: Directed forgetting effect in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 7*, 365–372.

Kumar, P., Waiter, G. D., Dubois, M., Milders, M., Reid, I., & Steele, J. D. (2017). Increased neural response to social rejection in major depression. *Depression and Anxiety, 34*(11), 1049–1056.

Kupferberg, A., Bicks, L., & Hasler, G. (2016). Social functioning in major depressive disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 69*, 313–332.

Lau, J. Y. F., & Waters, A. M. (2017). Annual Research Review: An expanded account of information-processing mechanisms in risk for child and adolescent anxiety and depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 58*(4), 387–407.

Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., … Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology, 131*(2), 474–528.

Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet, 392*(10161), 2299–2312.

Nolan, S. A., Flynn, C., & Garber, J. (2003). Prospective relations between rejection and depression in young adolescents. *Journal of Personality and Social Psychology, 85*(4), 745–755.

Nowicka, A., Marchewka, A., Jednoróg, K., Tacikowski, P., & Brechmann, A. (2011). Forgetting of emotional information is hard: An fMRI study of directed forgetting. *Cerebral Cortex, 21*(3), 539–549.

Okruszek, Ł., Jarkiewicz, M., Szrubarz, P., Wichniak, A., Michałowski, J., Marchewka, A., & Łojek, E. (2019). Many ways to forget - Neurophysiology of directed forgetting mechanisms in schizophrenia. *Psychiatry Research, 274*, 358–364.

Power, M. J., Dalgleish, T., Claudio, V., Tata, P., & Kentish, J. (2000). The directed forgetting task: Application to emotionally valent material. *Journal of Affective Disorders, 57*(1-3), 147–157.

Rappaport, B. I., & Barch, D. M. (2020). Brain responses to social feedback in internalizing disorders: A comprehensive review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 118*, 784–808.

Reinhard, M. A., Dewald-Kaufmann, J., Wüstenberg, T., Musil, R., Barton, B. B., Jobst, A., & Padberg, F. (2020). The vicious circle of social exclusion and psychopathology: A systematic review of experimental ostracism research in psychiatric disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 270*(5), 521–532.

Rizio, A. A., & Dennis, N. A. (2013). The neural correlates of cognitive control: Successful remembering and intentional forgetting. *Journal of Cognitive Neuroscience, 25*(2), 297–312.

Saunders, J. (2011). Reversed mnemic neglect of self-threatening memories in dysphoria. *Cognition & Emotion, 25*(5), 854–867.

Schaper, M. L., Mieth, L., & Bell, R. (2019). Adaptive memory: Source memory is positively associated with adaptive social decision making. *Cognition, 186*, 7–14.

Sedikides, C., Green, J. D., Saunders, J., Skowronski, J. J., & Zengel, B. (2016). Mnemic neglect: Selective amnesia of one's faults. *European Review of Social Psychology, 27*(1), 1−62.

Silas, J., & Brandt, K. R. (2016). Frontal transcranial direct current stimulation (tDCS) abolishes list-method directed forgetting. *Neuroscience Letters, 616*, 166–169.

Somani, A., & Kar, S. K. (2019). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression: The evidence thus far. *General Psychiatry, 32*(4), e100074.

Stramaccia, D. F., Meyer, A.-K., Rischer, K. M., Fawcett, J. M., & Benoit, R. G. (2021). Memory suppression and its deficiency in psychological disorders: A focused meta-analysis. *Journal of Experimental Psychology: General, 150*(5), 828–850.

Valero-Cabré, A., Amengual, J. L., Stengel, C., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2017). Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 83*, 381–404.

Vivas, A. B., Marful, A., Panagiotidou, D., & Bajo, T. (2016).

Instruction to forget lead to emotional devaluation. *Cognition, 150*, 85–91.

Wylie, G. R., Foxe, J. J., & Taylor, T. L. (2008). Forgetting as an active process: An FMRI investigation of item-method-directed forgetting. *Cerebral Cortex, 18*(3), 670–682.

Xie, H., Chen, Y., Lin, Y. Q., Hu, X. Q., & Zhang, D. D. (2020). Can't forget: Disruption of the right prefrontal cortex impairs voluntary forgetting in a recognition test. *Memory, 28*(1), 60–69.

Xie, H., Hu, X. Q., Mo, L. C., & Zhang, D. D. (2021). Forgetting positive social feedback is difficult: ERP evidence in a directed forgetting paradigm. *Psychophysiology, 58*(5), e13790.

Xie, H., Jiang, D. D., & Zhang, D. D. (2018). Individuals with depressive tendencies experience difficulty in forgetting negative material: Two mechanisms revealed by ERP data in the directed forgetting paradigm. *Scientific Reports, 8*(1), 1113.

Yang, W. J., Chen, Q. L., Liu, P. D., Cheng, H. S., Cui, Q., Wei, D. T., … Qiu, J. (2016). Abnormal brain activation during directed forgetting of negative memory in depressed patients. *Journal of Affective Disorders, 190*, 880–888.

Yang, Y. K., Shields, G. S., Guo, C., & Liu, Y. L. (2018). Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 84*, 225–244.

Zhang, D. D., Shen, J. S., Bi, R., Zhang, Y. Y., Zhou, F., Feng, C. L., & Gu, R. L. (2020). Differentiating the abnormalities of social and monetary reward processing associated with depressive symptoms. *Psychological Medicine*, 1–15.

Zhao, J., Mo, L. C., Bi, R., He, Z. H., Chen, Y. M., Xu, F., … Zhang, D. (2021). The VLPFC versus the DLPFC in downregulating social pain using reappraisal and distraction strategies. *The Journal of Neuroscience, 41*(6), 1331–1339.

The role of dorsolateral prefrontal cortex on voluntary forgetting of negative social feedback in depressed patients: A TMS study

CHEN Yuming[1], LI Sijin[1], GUO Tianyou[1,2], XIE Hui[1], XU Feng[3], ZHANG Dandan[1,4,5]

([1] *School of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen* 518060, *China*) ([2] *Union Shenzhen Hospital* (*Nanshan Hospital*), *Shenzhen* 518052, *China*) ([3] *Shenzhen Yingchi Technology Co. Ltd., Shenzhen* 518010, *China*)

([4] *Shenzhen-Hong Kong Institute of Brain Science, Shenzhen* 518055, *China*)

([5] *Magnetic Resonance Imaging Center, Shenzhen* 518060, *China*)

Abstract

Depression is a common mental disorder characterized by persistent low mood and anhedonia. While healthy people can voluntarily forget unpleasant events, depressed patients cannot or have difficulty in forgetting negative stimuli. Studies focused on healthy population have found that memory suppression is not only associated with decreased neural activation in the hippocampus, but also significantly activates a wide network in the prefrontal cortex, especially the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Meanwhile, studies have demonstrated that depressed participants could not effectively recruit their frontal brain network responsible for inhibition control of negative materials. Thus, the key question of this study is to examine whether an enhancement of the neural activation in DLPFC using transcranial magnetic stimulation (TMS) could improve the ability of voluntary forgetting of negative information in depressed patients.

We recruited a total of 123 participants. Among them, 31 healthy participants were stimulated by TMS at the right DLPFC (right DLPFC-activated controls), 32 patients and 30 patients were stimulated by TMS at the left and right DLPFC respectively (left and right DLPFC-activated patients). The other 30 patients were assigned into a sham TMS group. This study contained three independent variables. The two within-subject variables were *TMS* (baseline or TMS condition) and *directed forgetting instruction* (remember or forget), and the between-subject variable was group (left or right DLPFC-activated patient, or right DLPFC-activated control). We focused on the memory suppression of social feedbacks in this study, since social feedback processing plays a vital role in everyday interpersonal activities. Previous studies have found that depressed patients cannot perceive and evaluate social feedbacks accurately and adaptively, which makes negative social experiences being an important inducing factor of depression. Meanwhile, evidence indicates that depressed patients have more deficits in processing social relative to nonsocial information.

Results of the explicit memory test showed that the recall accuracy of social rejection was higher in patients than healthy controls in baseline condition, suggesting that patients had difficulty in voluntarily forgetting negative social feedback. After we used the TMS to activate the left or right DLPFC of participants, we found no

significant difference in the recall accuracy of social rejection between the three groups. This result suggested that the ability of memory suppression for negative social feedback was improved by TMS in patients. Moreover, it was also found that patients rated the feedback senders as being more attractive after they had forgotten negative social feedback provided by these feedback senders.

The main contribution of this study is that we first attempt to improve the ability of memory suppression of negative information in depressed patients using the TMS technique. Still now, there have been only two neuroscience studies focusing on the deficits of directed forgetting in depression (Xie, Jiang, & Zhang, 2018; Yang et al., 2016). Beyond these two studies, we demonstrated a causal relationship between the DLPFC and memory suppression impairment in depressed patients by employing TMS to facilitate the function of DLPFC. Thus, we provide a potential neural target for the clinical treatment of depressed patients with voluntary forgetting deficits. In addition to depression, difficulties in voluntary forgetting is a common problem found in patients diagnosed with post-traumatic stress disorder, anxiety disorder (including obsessive compulsive disorder), schizophrenia and many other mental disorders. Meanwhile, difficulties in forgetting the euphoria or enjoyment coming from drugs or high-calorie foods might be an important reason for the persistence and aggravation of drug addiction and bulimia. Our finding suggests that the right DLPFC may be a potential brain target for the treatment of memory suppression deficits in these disorders. Facilitating the cognitive control of this brain region using the TMS is expected to restore the inhibitory control function of patients and thus significantly improve their voluntary forgetting ability, helping them to relieve symptoms and recover from disorders.

Key words depression, transcranial magnetic stimulation, dorsolateral prefrontal cortex, voluntary forget, social feedback, negative memory, directed forgetting